

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/50043 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/94.
405/12, A61K 31/505, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14569

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Dezember 2001 (12.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 63 435.4 20. Dezember 2000 (20.12.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach
(DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3, 88447
Warthausen (DE). BLECH, Stefan [DE/DE]; Müllerweg
9, 88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];
Mühlstrasse 23, 55270 Schwabenheim (DE). BAUM, Elke
[DE/AT]; Groisbach 13, A-2534 Allmand (AT). SOLCA,
Flavio [CH/AT]; Fimbringergasse 1/9, A-1230 Wien (AT).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

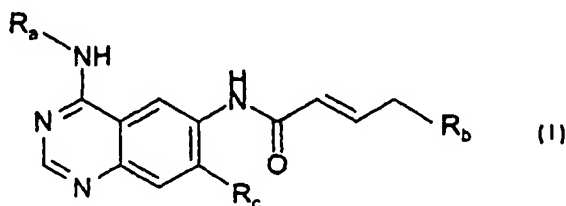
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, THEIR UTILIZATION
AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: CHINAZOLINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VER-
WENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to quinazoline
derivatives of general formula (I), wherein R_a, R_b and R_c
have the meaning defined in claim 1, to their tautomers,
their stereoisomers and their salts, especially their
physiologically acceptable salts with inorganic or organic
acids. Said compounds have valuable pharmacological
properties, especially an inhibiting effect upon signal
transduction caused by tyrosine kinase. The invention
further relates to their utilization in the treatment of
diseases, especially of tumoral diseases, diseases of the

lung and the respiratory tract and to the production of said compounds.

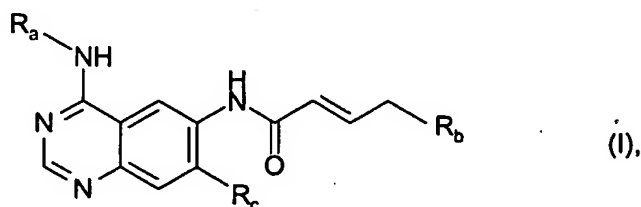
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Chinazolinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R_a, R_b und R_c
wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträg-
liche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere
eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankhei-
ten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 02/50043 A1

Chinazolinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren
Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Chinazolinderivate der allgemeinen Formel



10

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch
verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmako-
logische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinki-
nasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten,
15 insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege
und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

20 R_a eine Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_b eine Dimethylamino-, N-Methyl-N-ethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-isopropylami-
no-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-
(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetra-
25 hydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetra-
hydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder
N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-aminogruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-,
30 Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy-
oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxygruppe,

mit Ausnahme der Verbindungen

- 2 -

- (1) 3-Chlor-4-fluorophenylamino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 15 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 20 (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 25 (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 30 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

- 3 -

- (12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin.

30

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a, R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, jedoch mit Ausnahme der Verbindungen

- 4 -

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- 15 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- 20 (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- 30 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,

- 5 -

- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-yl]methoxy]-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydropyran-4-yl]oxy]-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
5 buten-1-yl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 10 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 15 (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-
20 amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,
- 25 (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin und
- 30 (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-cyclopropyl-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

5

R_b eine Dimethylamino-, N-Methyl-N-ethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-isopropylamino-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-amino-gruppe und

10

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxy-gruppe bedeuten,

15

mit Ausnahme der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

20

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

30

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- 8 -

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-
5 (tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,
- 10 (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-
2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-
buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-
yl]amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
20 buten-1-yl]amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- 25 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- 30 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl]amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,

- 10 -

- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin und
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
- Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:
- (a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (c) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (d) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (e) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (f) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (g) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin ,
- 10 (h) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (i) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-
- 15 ((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (j) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 20 (k) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin,
- (l) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 25 (m) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,
- (n) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 (o) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,
- (p) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(q) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(r) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

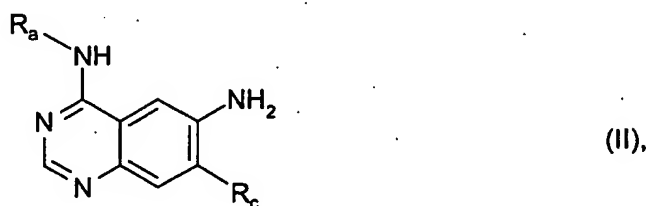
(s) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

(t) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

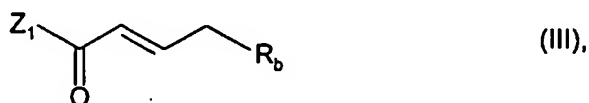
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b wie eingangs erwähnt definiert ist und

Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

- 13 -

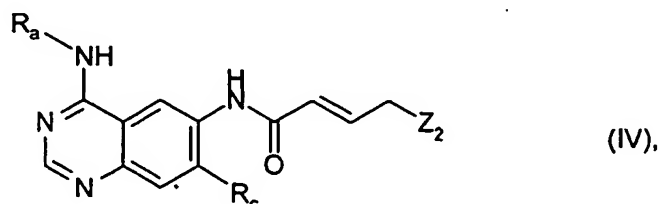
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels
 5 zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Me-
 10 thylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat, Kalium-
 15 carbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Ge-
 20 genwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dime-
 25 thylsulfoxid, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



- 14 -

in der

R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyl-
oxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxy-
gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_b wie eingangs erwähnt definiert ist.

10

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, durchgeführt.

15

20

Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen kann die an das Chinazolin der allgemeinen Formel II oder IV gebundene sekundäre Aminogruppe während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden. Als Schutzreste kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

25

30

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart

von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

- Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch
5 beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.
10 Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

- Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Be-
15 handlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

- Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei
20 Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

- Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs
25 erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

- So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in
30 ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich be-

- 16 -

kannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- 5 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder
- 10 Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als
- 15 optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

- Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorgani-
- 20 schen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- 25 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren.

- Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem
- 30 entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III beispielsweise durch Umsetzung eines geeigneten Bromcrotonsäurederivats mit einem der literaturbekannten Amine der allgemeinen Formel V oder

- 5 eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem geeigneten Crotonsäurederivat.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

15 Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substratlösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen. Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-PTyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die Extinktion wurde bei OD_{450nm} mit einem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC₅₀).

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC ₅₀ [nM]
1	0.7
1(2)	0.6
1(3)	4.0
1(5)	3.0
1(10)	0.5
1(22)	1.0
1(32)	0.3
1(33)	0.5
1(34)	0.4

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagie-

- 20 -

renden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

10

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

15

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

20

25

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:Beispiel I5 3-Methylamino-tetrahydrofuran

Zu 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 3.43 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Anschließend wird eine Lösung aus 5.00 g 3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft, wobei die Temperatur unter 10 °C bleibt. Nach 10 Minuten wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird etwa
10 drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Eisbad-Kühlung vorsichtig tropfenweise mit 3.7 ml Wasser, 3.7 ml 15%-iger Natronlauge und nochmals 3 ml Wasser versetzt. Anschließend wird etwas Tetrahydrofuran zugegeben und 15 Minuten nachgerührt. Der ausgefallene Aluminiumhydroxidschlamm wird abgesaugt und mit insgesamt 150 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung
15 umgesetzt wird.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 102 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20 Beispiel II3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran

12.36 ml Tetrahydrofuran-3-carbonsäure und 27.84 ml Diphenylphosphorylazid in 500 ml Dioxan werden mit 41.91 g Benzylalkohol und 35.81 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa sieben Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird
25 in 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit je 100 ml 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über ein Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (3:1 bis 1:2) als Laufmittel gereinigt.

30 Ausbeute: 15.60 g (55 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 220 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel III6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Ein Gemisch aus 12.80 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 200 ml Ethanol, 100 ml Wasser und 17.20 ml Eisessig wird auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nun werden insgesamt 7.00 g Eisenpulver portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen, mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und über eine Kieselgelschicht filtriert. Es wird mit reichlich Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen und die vereinigten Filtrate werden eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 8.59 g (73 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester)

(3) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Beispiel IV4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 5 Zu einer Lösung aus 10.80 g (R)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 13.80 g Kalium-*tert*-butylat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde gerührt, dann werden portionsweise 10.40 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-fluor-chinazolin zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und das tiefrote Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur
- 10 gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf etwa 500 ml Wasser gegossen und mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Der ausgefallene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 12.80 g

Schmelzpunkt: 244°C

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

- 25 R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester)

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester)

30

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester)

- 24 -

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 433, 435 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.79 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419, 421 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419, 421 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

Beispiel V

15 (R)-N-[(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amin

21.10 g (R)-N-[(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-benzyl-N-methyl-amin (Rohprodukt aus Beispiel VI) werden in 200 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 4.00 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) bei Raumtemperatur hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Es bleibt ein dünnflüssiges, gelbliches Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 8.60 g (73 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 116 [M+H]⁺

25 Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-N-[(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 116 [M+H]⁺

30 (2) N-[(Tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 130 [M+H]⁺

Beispiel VI

(R)-N-[(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-benzyl-N-methyl-amin

Zu 17.00 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung aus 24.60 g (R)-Tetrahydrofuran-2-carbonsäure-N-benzyl-N-methyl-amid in 90 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wird es im Eisbad auf 0°C abgekühlt, mit 20 ml Wasser und 10 ml 15N Natronlauge versetzt und 20 Minuten nachgerührt. Anschließend wird über eine Magnesiumsulfatschicht filtriert und mit insgesamt ca. 500 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbliches Öl zurückbleibt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

10 Ausbeute: 21.10 g (92 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 206 [M+H]⁺

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

15 (1) (S)-N-[(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-benzyl-N-methyl-amin

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) N-[(Tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-benzyl-N-methyl-amin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺

20

Beispiel VII(R)-Tetrahydrofuran-2-carbonsäure-N-benzyl-N-methyl-amid

Zu einer Lösung aus 20.00 ml (R)-Tetrahydrofuran-2-carbonsäure in 200 ml Tetrahydrofuran werden 25.30 g N-Benzyl-N-methyl-amin gegeben. Dann werden portionsweise insgesamt 67.10 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat unter Eisbad-Kühlung zugegeben und das Reaktionsgemisch wird anschließend ca. 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt, mit Wasser versetzt und erneut filtriert. Das erhaltene Filtrat wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein gelbliches Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

30

Ausbeute: 24.60 g (54 % der Theorie)

- 26 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester)

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

5

(1) (S)-Tetrahydrofuran-2-carbonsäure-N-benzyl-N-methyl-amid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 242 [M+Na]⁺

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester)

10

(2) Tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-benzyl-N-methyl-amid

(Die Amid-Kupplung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran durchgeführt.)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 256 [M+Na]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

15

Beispiel VIII

6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

22.80 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin werden in 300 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3.50 g Platindioxid bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet.

20

Ausbeute: 19.95 g (93 % der Theorie)

25

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 221°C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

30

(1) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester)

(2) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

- 27 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺
R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Herstellung der Endverbindungen:Beispiel 1

- 5 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
-

- Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das Reaktionsgemisch wird am
- 10 Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.
- 15 Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)
- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺
- R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 25 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 468, 470 [M-H]⁺
- R_F-Wert: 0.09 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 30 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺
- R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 532$ [M-H]⁺

5 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 502$ [M-H]⁺

10 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 488$ [M-H]⁺

15 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 514$ [M-H]⁺

20 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(7) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 500$ [M-H]⁺

25 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[*N*-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 538, 540$ [M-H]⁺

30 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

5 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

10 R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

15 R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

20 R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

25 R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(15) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

30 R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588, 590 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1).

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{(R)-N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 149-153°C

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{(S)-N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(21) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508, 510 [M-H]⁺

Schmelzpunkt: 140°C

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 32 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

- 5 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 141°C

- 10 (25) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 530 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.5)

- 15 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{(*R*)-N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 117-121°C

- 20 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{(*S*)-N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.5)

- 25 (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.19 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.05)

- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 174°C

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 602, 604 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 100-102°C

5

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 110-112°C

10

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

15

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-ethyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 154-157°C

20

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-isopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.34 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

25

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 184-185°C

30

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-isopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.5)

- (37) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-ethyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻
5 R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- (38) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻
10 R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- (39) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-isopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺
15 R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1).
- Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:
- 20 (1) 4-Benzylamino-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 25 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin
- (4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 (5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

- 35 -

(6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

(7) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
5 [(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Beispiel 2Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5	1 Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	75.0 mg
	Calciumphosphat	93.0 mg
	Maisstärke	35.5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.5 mg</u>
		230.0 mg

Herstellung:

- 15 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat
- 20 wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

- Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.
- 25

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3Tabletten mit 100 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 100.0 mg

- 37 -

	Milchzucker	80.0 mg
	Maisstärke	34.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
5		220.0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
15 und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 4**Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz**

20

Zusammensetzung:**1 Tablette enthält:**

	Wirksubstanz	150.0 mg
	Milchzucker pulv.	89.0 mg
25	Maisstärke	40.0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.0 mg</u>
		300.0 mg

30

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

- 38 -

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
5 Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

10

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180.0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87.0 mg
15 Magnesiumstearat	<u>3.0 mg</u>
ca.	420.0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

25 Beispiel 6

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:	
30 Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

5

Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

10	100 ml Suspension enthalten:	
	Wirkstoff	1.00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
15	Rohrzucker	10.00 g
	Glycerin	5.00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
	Aroma	0.30 g
	Wasser dest.	ad 100.00 ml

20

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die

25

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 8

30

Ampullen mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirkstoff	10.0 mg
-----------	---------

- 40 -

0.01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 2.0 ml

Herstellung:

- 5 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 910 Ampullen mit 50 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirkstoff 50.0 mg

0.01 n Salzsäure s.q.

- 15 Aqua bidest ad 10.0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

20

Beispiel 10Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

- 25 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz 5.0 mg

Lactose für Inhalationszwecke 15.0 mg

20.0 mg

30

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

- 41 -

Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 11

5

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

10	Wirksubstanz	2.500 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.001 mg
	1N-Salzsäure q.s.	
	Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15.000 mg

15 Herstellung:

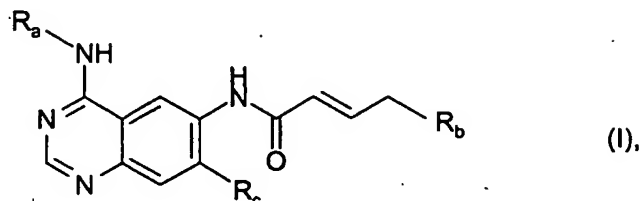
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

20 Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

1. Chinazolinderivate der allgemeinen Formel

5



in der

R_a eine Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

10

R_b eine Dimethylamino-, N-Methyl-N-ethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-isopropylamino-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-aminogruppe und

15

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxygruppe bedeuten,

20

mit Ausnahme der Verbindungen

(1) 3-Chlor-4-fluorphenylamino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 43 -

- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 5 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 10 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 15 (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 20 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 25 (12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 44 -

- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin.

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a, R_b und R_c wie im Anspruch 1 definiert sind, jedoch mit Ausnahme der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 45 -

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 46 -

- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 15 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- 30 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutylloxy-chinazolin,

- 47 -

- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin und
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

- 48 -

R_b eine Dimethylamino-, N-Methyl-N-ethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-isopropylamino-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-amino-gruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxy-gruppe bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylmethoxy-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylmethoxy-chinazolin,

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

- 49 -

- (8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- 5 (9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 10 (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 15 (13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

- 50 -

- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-
[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-
5 2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-
buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-
yl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- 15 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-
20 oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-
oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin,
- 25 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin,
- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl)amino]-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,

- 51 -

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin und

10 (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

15 4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 (b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(c) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 (d) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(e) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30 (f) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 52 -

- (g) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin ,
- (h) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
5
- (i) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (j) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
10
- (k) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin,
15
- (l) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (m) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,
20
- (o) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,
- (p) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
25
- (q) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
30
- (r) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

- 53 -

(s) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

(t) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
5 [(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche
10 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4
oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem
oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15

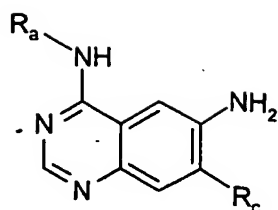
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Her-
stellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur
Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur
Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase
20 geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeich-
net, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche
1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet
25 wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den An-
sprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

30 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 54 -

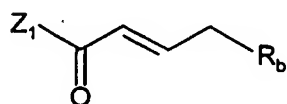


(II),

in der

R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



(III),

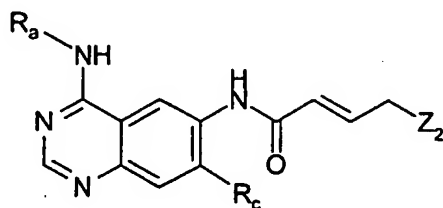
in der

R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und

Z₁ eine Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt, umgesetzt wird oder

10

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

in der

15 R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Z₂ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

- 55 -

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

5 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 01/14569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/94 C07D405/12 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 77104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1-10	1-9
Y	DE 199 11 366 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-8	1-9
X	US 6 127 374 A (A. J. BRIDGES) 3 October 2000 (2000-10-03) claims 1-16	1-9
Y	DE 199 08 567 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 31 August 2000 (2000-08-31) claims 1-8	1-9
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2002

Date of mailing of the international search report

01/03/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/14569

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 06396 A (WARNER-LAMBERT CO.) 11 February 1999 (1999-02-11) claims 1-54 ----	1-9
Y	WO 00 55141 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-13 ----	1-9
P,X	WO 00 78735 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1-11 ----	1-9
Y	WO 97 38983 A (WARNER-LAMBERT CO.) 23 October 1997 (1997-10-23) claims 1-70 ----	1-9
Y	WO 99 06378 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 11 February 1999 (1999-02-11) claims 1-54 ----	1-9
Y	WO 00 51991 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 8 September 2000 (2000-09-08) claims 1-22 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14569

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177104	A	18-10-2001	DE 10017539 A1	11-10-2001
			WO 0177104 A1	18-10-2001
			US 2001044435 A1	22-11-2001
DE 19911366	A	21-09-2000	DE 19911366 A1	21-09-2000
			AU 3281600 A	21-09-2000
			BR 0008524 A	18-12-2001
			CZ 20013079 A3	14-11-2001
			WO 0051991 A1	08-09-2000
			EP 1157011 A1	28-11-2001
			NO 20014114 A	15-10-2001
US 6127374	A	03-10-2000	AU 8760798 A	22-02-1999
			WO 9906378 A1	11-02-1999
			ZA 9806732 A	02-02-1999
DE 19908567	A	31-08-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
			AU 3281600 A	21-09-2000
			BR 0008524 A	18-12-2001
			CZ 20013079 A3	14-11-2001
			WO 0051991 A1	08-09-2000
			EP 1157011 A1	28-11-2001
			NO 20014114 A	15-10-2001
WO 9906396	A	11-02-1999	AU 8665998 A	22-02-1999
			WO 9906396 A1	11-02-1999
			US 6153617 A	28-11-2000
			ZA 9806729 A	02-02-1999
WO 0055141	A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
			AU 3166700 A	04-10-2000
			BR 0009076 A	26-12-2001
			CZ 20013326 A3	12-12-2001
			WO 0055141 A1	21-09-2000
			EP 1163227 A1	19-12-2001
			NO 20014487 A	14-09-2001
WO 0078735	A	28-12-2000	DE 19928281 A1	28-12-2000
			DE 10023085 A1	15-11-2001
			AU 5221400 A	09-01-2001
			WO 0078735 A1	28-12-2000
WO 9738983	A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
			AU 2446397 A	07-11-1997
			BG 63160 B1	31-05-2001
			BG 102811 A	30-11-1999
			BR 9708640 A	03-08-1999
			CA 2249446 A1	23-10-1997
			CN 1218456 A	02-06-1999
			CZ 9803244 A3	15-09-1999
			EE 9800328 A	15-04-1999
			EP 0892789 A1	27-01-1999
			HU 9901207 A2	28-07-1999
			JP 2000508657 T	11-07-2000
			NO 984718 A	09-12-1998
			PL 329391 A1	29-03-1999
			SK 141798 A3	16-05-2000
			WO 9738983 A1	23-10-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738983	A	US 6344459 B1	05-02-2002
		ZA 9703060 A	04-11-1997
WO 9906378	A	11-02-1999	
		AU 8760798 A	22-02-1999
		WO 9906378 A1	11-02-1999
		US 6127374 A	03-10-2000
		ZA 9806732 A	02-02-1999
WO 0051991	A	08-09-2000	
		DE 19908567 A1	31-08-2000
		DE 19911366 A1	21-09-2000
		DE 19928306 A1	28-12-2000
		DE 19954816 A1	17-05-2001
		AU 3281600 A	21-09-2000
		BR 0008524 A	18-12-2001
		CZ 20013079 A3	14-11-2001
		WO 0051991 A1	08-09-2000
		EP 1157011 A1	28-11-2001
		NO 20014114 A	15-10-2001

1. Ionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14569

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/94 C07D405/12 A61K31/505 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 77104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Ansprüche 1-10 ---	1-9
Y	DE 199 11 366 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21. September 2000 (2000-09-21) Ansprüche 1-8 ---	1-9
X	US 6 127 374 A (A. J. BRIDGES) 3. Oktober 2000 (2000-10-03) Ansprüche 1-16 ---	1-9
Y	DE 199 08 567 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 31. August 2000 (2000-08-31) Ansprüche 1-8 ---	1-9
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

*E) älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführt)

*O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

*T) Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y) Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

20. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz. C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 06396 A (WARNER-LAMBERT CO.) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche 1-54 ---	1-9
Y	WO 00 55141 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21. September 2000 (2000-09-21) Ansprüche 1-13 ---	1-9
P,X	WO 00 78735 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) Ansprüche 1-11 ---	1-9
Y	WO 97 38983 A (WARNER-LAMBERT CO.) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Ansprüche 1-70 ---	1-9
Y	WO 99 06378 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche 1-54 ---	1-9
Y	WO 00 51991 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 8. September 2000 (2000-09-08) Ansprüche 1-22 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14569

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0177104 A	18-10-2001	DE 10017539 A1	11-10-2001
		WO 0177104 A1	18-10-2001
		US 2001044435 A1	22-11-2001
DE 19911366 A	21-09-2000	DE 19911366 A1	21-09-2000
		AU 3281600 A	21-09-2000
		BR 0008524 A	18-12-2001
		CZ 20013079 A3	14-11-2001
		WO 0051991 A1	08-09-2000
		EP 1157011 A1	28-11-2001
		NO 20014114 A	15-10-2001
US 6127374 A	03-10-2000	AU 8760798 A	22-02-1999
		WO 9906378 A1	11-02-1999
		ZA 9806732 A	02-02-1999
DE 19908567 A	31-08-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
		AU 3281600 A	21-09-2000
		BR 0008524 A	18-12-2001
		CZ 20013079 A3	14-11-2001
		WO 0051991 A1	08-09-2000
		EP 1157011 A1	28-11-2001
		NO 20014114 A	15-10-2001
WO 9906396 A	11-02-1999	AU 8665998 A	22-02-1999
		WO 9906396 A1	11-02-1999
		US 6153617 A	28-11-2000
		ZA 9806729 A	02-02-1999
WO 0055141 A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
		AU 3166700 A	04-10-2000
		BR 0009076 A	26-12-2001
		CZ 20013326 A3	12-12-2001
		WO 0055141 A1	21-09-2000
		EP 1163227 A1	19-12-2001
		NO 20014487 A	14-09-2001
WO 0078735 A	28-12-2000	DE 19928281 A1	28-12-2000
		DE 10023085 A1	15-11-2001
		AU 5221400 A	09-01-2001
		WO 0078735 A1	28-12-2000
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B1	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A1	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A3	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A1	27-01-1999
		HU 9901207 A2	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A1	29-03-1999
		SK 141798 A3	16-05-2000
		WO 9738983 A1	23-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/14569

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9738983 A		US 6344459 B1	05-02-2002
		ZA 9703060 A	04-11-1997
WO 9906378 A	11-02-1999	AU 8760798 A	22-02-1999
		WO 9906378 A1	11-02-1999
		US 6127374 A	03-10-2000
		ZA 9806732 A	02-02-1999
WO 0051991 A	08-09-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
		DE 19911366 A1	21-09-2000
		DE 19928306 A1	28-12-2000
		DE 19954816 A1	17-05-2001
		AU 3281600 A	21-09-2000
		BR 0008524 A	18-12-2001
		CZ 20013079 A3	14-11-2001
		WO 0051991 A1	08-09-2000
		EP 1157011 A1	28-11-2001
		NO 20014114 A	15-10-2001